

Los SSRI pero no los TCA aumentan la pérdida ósea de la cadera en mujeres mayores

Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the Study of Osteoporotic Fractures. Arch Intern Med 2007; 167: 1240-1245.

DIEM SJ, BLACKWELL TL, STONE KL, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-2

Las mujeres mayores que toman antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina SSRI tienen tasas más altas de pérdida de hueso en la cadera, que las que no toman antidepresivos, de acuerdo a los datos del estudio de Fracturas Osteoporóticas. Este estudio de cohorte de 2.722 mujeres de una comunidad (edad promedio 78.5) encontró que las mujeres mayores que consumen antidepresivos tricíclicos (TCAs); sin embargo, tienen tasas pérdida ósea similares a las de las no usuarias. El estudio pensó determinar si los SSRI o TCA usados entre mujeres mayores están asociados con un aumento de las tasas de pérdida ósea de la cadera de acuerdo a la medición del uso del antidepresivo, los síntomas depresivos y la densidad mineral ósea (DMO) en dos exámenes en la cohorte de mujeres de 65 años o más.

Las mujeres no usuarias fueron aquellas que no usaron SSRI o TCA ni ningún otro tipo de antidepresivo al examen (n 2 406). Las usuarias de SSRI fueron aquellas que usaron SSRI pero no TCA en cualquier examen (n 198); usuarias de TCA fueron aquellas que usaron TCA pero no SSRI en cualquier examen (n 118). Las mujeres que usaron ambos tipos de antidepresivos fueron excluidas del estudio. Debido a que la depresión está asociada con más bajos niveles de DMO, los síntomas depresivos fueron identificados por medio del Geriatric Depression Scale (GDS), y las mujeres con puntajes de al menos 6 en el GDS se excluyeron de un análisis secundario. Las DMO de la cadera total y el cuello femoral y trocánter se midieron en todas las mujeres al sexto examen del estudio de Fracturas Osteoporóticas y un promedio de 4.9 años más tarde en el octavo examen. Con el fin de ajustarlo por factores de confusión, a las mujeres se les preguntó acerca de salud, actividad física, consumo de cigarrillo, como también

estrógenos, tiazidas, bisfosfonatos, vitamina D y uso de suplementos de calcio. Para medir la función, se les preguntó o examinó acerca de actividades de la vida cotidiana, función cognitiva, IMC y función neuromuscular.

Las mujeres que tomaban SSRIs tenían una tasa mayor de pérdida ósea en la cadera, que las no usuarias (-0.77% vs -0.49% respectivamente; $p=0.005$). El ajuste por múltiples factores de confusión incluye edad, raza, estado de salud y funcional, habilidad para levantarse de una silla, puntaje del Minmental State Examination, consumo de cigarrillo, uso de suplemento de calcio o vitamina D, uso de estrógenos, tiazidas, bisfosfonatos, INC, cambios de peso, DMO de la cadera total a la sexta visita o puntaje GDS, que no alteraron sustancialmente los resultados (-0.82 vs -0.47%, respectivamente, $p<0.001$); la pérdida de densidad ósea de la cadera en las usuarias de TCA fue similar a la de las no usuarias (-0.47% y; $p=0.99$).

Excluyendo del análisis las mujeres que tuvieron un puntaje de al menos 6 en el GDS (336 mujeres), no se alteraron sustancialmente los resultados de las usuarias de SSRI ni de las de TCA.

El estudio se hizo a la luz de hallazgos recientes de que los transportadores de serotonina se encuentran en los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, lo cual aumenta la posibilidad de que los transportadores de serotonina jueguen un papel en el metabolismo óseo. Una reducción en la actividad de los osteoclastos/osteoblastos debido a la inhibición de transportadores de serotonina por los SSRI puede ser una explicación del porqué la droga puede afectar la DMO.

Comentario. Este estudio parece implicar los SSRI en la contribución a una menor DMO en una cohorte de mujeres mayores. ¿Cómo podría ocurrir esto?

La serotonina está distribuida ampliamente en el cuerpo y se puede encontrar en el cerebro, el endotelio, las plaquetas y el esqueleto. La remodelación del esqueleto se mantiene a través de un balance entre la formación de un nuevo hueso por los osteoblastos y la resorción ósea por los osteoclastos. La alteración de la señalización de las vías de estas dos líneas celulares puede romper el delicado balance de remodelación y llevar una menor DMO y aumentar el riesgo de fractura.

Los mecanismos científicos del efecto de los SSRI en la DMO y aumento del riesgo de fractura se han sugerido por los investigadores relacionando los receptores celulares del esqueleto, transportadores proteicos en la membrana y vías de señalización de la membrana. Los estudios han evaluado los mecanismos adyacentes a la proteína de membrana (5-HTT) encontrada en los osteoblastos y osteoclastos y la regulación de los recaptantes de serotonina. Estudios en animales y humanos sugieren que la inhibición de 5-HTT lleva a una reducción de la masa ósea. Estudios recientes han evaluado los efectos de la serotonina y el SSRI fluoxetina (Prozac) en la diferenciación de los osteoclastos y osteoblastos¹.

Dados esos descubrimientos recientes de ciencias básicas acerca de la serotonina y su papel en el metabolismo óseo junto con los estudios clínicos implicando los SSRI en la reducción de la masa ósea (este estudio) y las fracturas por fragilidad ósea², un uso más juicioso de los SSRI en pacientes con baja masa ósea o riesgo de fracturas por fragilidad debe ser garantizado. Una relación causa-efecto está ciertamente implicada. Considerando el hecho de que cerca de una de seis personas por encima de los 65 años sufre de depresión y una de dos mujeres por encima de los 50 años tiene baja DMO, esta implicación puede tener un impacto significativo acerca de la terapia antidepresiva en la vejez^{3,4}.

Diem y col. no miden el impacto del uso de SSRI en mujeres menores de 65 años ni tampoco correlacionan la dosis de SSRI y la duración del uso con la tasa de pérdida ósea. Reconociendo que mujeres que se encontraron tenían una tasa de pérdida ósea mayor en los años inmedia-

tamente después de la menopausia, el uso de SSRI en la perimenopausia y la posmenopausia temprana podría tener un mayor impacto en el futuro riesgo de fractura.

Hay limitaciones en los recientes ensayos clínicos de SSRI en humanos que concluyen recomendando a los médicos que se abstengan de prescribir SSRI, un tratamiento probado para la depresión en el anciano. En este momento, las recomendaciones de hacer exámenes de tamizaje de osteoporosis a todas las mujeres mayores de 65 años son cada vez mayores. Basados en la investigación actual, es prudente recomendar a los médicos ser aún más cuidadosos en la necesidad de obtener tamizaje de osteoporosis y dar educación preventiva a los ancianos usuarios de SSRI.

Se necesitan estudios clínicos prospectivos bien diseñados para elucidar los efectos de los SSRI en masa ósea, riesgo de caídas, y riesgo de fractura, y hacer el traslado de esta investigación a la práctica clínica.

Marjorie R. Jenkins, MD

Associate Professor

Chief, Women's Health Division

Executive Director, Laura W. Bush Institute for Women's Health

Director, Women's Health Fellowship Program

Texas Tech University Health Sciences Center

Amarillo, TX

Referencias

1. Battaglini R, Fu J, Späte U, et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1420-1431.
2. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Int Med* 2007; 167: 1183-1194.
3. Boswell EB, Stoudemire A. Major depression in the primary care setting. *Am J Med* 1996; 101: 3S-9S.
4. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768.